Aus dem Anatomischen Institut der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. T. H. Schiebler

Zur prä- und frühen postnatalen Entwicklung der Glia der Eminentia mediana der Ratte

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hubert Rützel

aus Neuhof-Fellen

Würzburg, den 30. 11. 1979

1980

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. T. H. Schiebler

Zur prä- und frühen postnatalen Entwicklung der Glia der Eminentia mediana der Ratte

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hubert Rützel

aus Neuhof-Fellen

Würzburg, den 30. 11. 1979

Referent:	Prof. Dr. T. H. Schiebler
Korreferent:	Prof. Dr. R. Gossrau
Dekan:	Prof. Dr. K. H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode	2
Befunde	3
Diskussion	14
Abbildungen	23
Zusammenfassung	35
Schrifttum	37

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0150

Einleitung

In zahlreichen Arbeiten wurde das Verhalten der Nervenfasern und Neuroglia der Eminentia mediana (EM) bei normalen erwachsenen und bei experimentell belasteten Tieren untersucht (Wittkowski 1968, 1972, 1974; Kobayashi et al. 1968; Daikoku et al. 1971; Monroe und Paull 1974; Léranth und Schiebler 1975; Záborszky und Schiebler 1978). Dagegen fand die Entwicklung der Glia der EM nur wenig Beachtung (Monroe und Paull 1974; Bitsch und Schiebler 1979; Ugrumov et al. 1979). Weitgehend unbekannt ist die Herkunft der verschiedenen Gliaarten der EM, nämlich der Tanycyten, astrocytären Tanycyten, Astrocyten, Oligodendrocyten und Mikroglia, sowie die der Pituicyten. Hiermit beschäftigt sich vorliegende Studie bei der Ratte. Bekannt ist, daß bereits unmittelbar nach der Geburt alle Gliaarten der EM und die Pituicyten vorhanden sind (Galabov und Schiebler 1978; Bitsch und Schiebler 1979). Die Differenzierung der einzelnen Gliaarten ist zu diesem Zeitpunkt jedoch soweit fortgeschritten, daß entwicklungsgeschichtliche Zusammenhänge nicht mehr zu erkennen sind. Aus diesem Grunde wird hier die Entwicklung der EM und Neurohypophyse ab 12. Embryonaltag untersucht. Das Ziel der Studie ist es, einen Beitrag zum Verständnis des unterschiedlichen Verhaltens der verschiedenen Gliaarten der EM und der Pituicyten bei experimenteller Belastung zu liefern. Léranth und Schiebler (1975) fiel nämlich auf, daß bei Ratten nach Adrenalektomie, Kastration und Durst Tanycyten, astrocytäre Tanycyten und Pituicyten ähnlich reagieren, die übrigen Gliaarten dagegen nur wenig verändert werden. - Darüberhinaus finden bei unserer Untersuchung die inzwischen mehrfach beschriebenen supraependymalen Zellen der Infundibularregion (Coates 1973; Bleier et al. 1975; Mestres und Breipohl 1976) Beachtung.

Material und Methoden

Untersucht wurden die EM und die ihr benachbarten Anteile der Ventrikelwände von 174 Wistarratten vom 12. Embryonaltag (ET) bis zum 7. postnatalen Lebenstag (LT) sowie die Neurohypophyse von Tieren vom 12. - 17. ET. Die Ratten waren beiderlei Geschlechts und stammten aus eigener Zucht.

Bestimmung der Tragzeit: Männliche und weibliche Tiere blieben paarweise über Nacht (17 - 8 Uhr) zusammen. Konnten am folgenden Morgen in der Vagina des weiblichen Tieres Spermien nachgewiesen werden, wurde dies als Zeichen erfolgter Konzeption gewertet; dieser Tag galt rechnerisch als 1. ET. Die Tragzeit betrug durchschnittlich 22 Tage.

Fixierung: Die Tiere wurden zwischen 9 und 10 Uhr des errechneten ET bzw. postnatalen Lebenstages (am 12. ET zwischen 14.30 und 16.00 Uhr) durch Dekapitation getötet (während der ET unter Äthernarkose des Muttertieres). Bei Tieren zwischen 12. und 15. ET wurden zur Eröffnung des 3. Ventrikels die Schädeldecke und Teile des Gehirns entfernt und anschließend der Kopf in toto immersionsfixiert; bei älteren Tieren wurde das Gehirn herauspräpariert, zugeschnitten und ins Fixierungsmittel gebracht. Fixiert wurden die Gehirne der Tiere vom 12. - 20. ET in 2 % Glutaraldehyd plus 0,25 % Formaldehyd (in 0,05 m - 0,09 m Phosphatpuffer, pH 7,4) vom 21. - 22. ET sowie nach der Geburt in 2 % Glutaraldehyd plus 0,5 % Formaldehyd (in 0,1 m Phosphatpuffer) bei + 4° C für ca eine 1/2 Std; danach Präparation der EM und Fortsetzung der Fixation bis zu einer Gesamtdauer von 2,5 - 3 Std; anschließend Spülen des Präparates in entsprechendem (s. o.) Phosphatpuffer (2 Std); Nachfixierung in 1 % Osmiumtetroxyd; Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe; Einbettung in Durcupan(R).

Semi- und Ultradünnschnitte: Von jedem ET bzw. LT wurde mindestens eine Semidünnschnittserie (Schnittrichtung frontal, Schnittfolge von caudal nach rostral) angefertigt und mit 1 % Toluidinblau-Borax gefärbt. Die Semidünnschnittserie

diente zur Orientierung und lichtmikroskopischen Untersuchung. Die weiteren Blöcke wurden unter lichtmikroskopischer Kontrolle bis zur gewünschten Stelle semidünn und anschließend ultradünn geschnitten (Reichert-Mikrotom U3); Doppelkontrastierung der Schnitte mit Bleicitrat und Uranylacetat nach Millonig.

Elektronenmikroskop: Zeiss EM 9A

Befunde

12. Embryonaltag. An diesem Tag bestehen Wände und Boden des 3. Ventrikels aus dem von Langman (1968) beschriebenen Neuroepithel. Die untersuchten Gebiete sind gefäßfrei, zeigen deutliche Interzellularspalten und werden vom Mesenchym, das die Hirnanlage umgibt, durch eine Basalmembran getrennt.

Etwa in der Mitte des 12. ET ist am Ventrikelboden das Gebiet zu erkennen, aus dem EM und Neurohypophyse hervorgehen. Es liegt dort, wo die Rathkesche Tasche die Hirnbasis berührt (Abb. 1 a). Das Neuroepithel ist in dieser Region einschichtig, jedoch in den seitlichen Abschnitten etwas dikker als median. Ventrikelnah kommen Mitosen vor. Die Neuroepithelzellen selbst sind schlank. Sie sitzen der im Bereich der Anlage der EM und Neurohypophyse stark gefalteten Basalmembran breit auf und reichen bis zur Ventrikeloberfläche. Im Cytoplasma der Neuroepithelzellen sind überall viele freie Ribosomen sowie Polyribosomen zu finden. Selten sind Mitochondrien, Mikrotubuli - einzeln oder in Bündeln -, kleine helle Lipoidkörper (LK) sowie an der Ventrikeloberfläche Cilien. Der Golgi-Apparat ist klein. Die wenigen Cisternen des rauhen endoplasmatischen Reticulums (reR) sind unregelmäßig verteilt; streckenweise sind die Membranen ribosomenfrei. Insgesamt kommen in den Neuroepithelzellen supranucleär relativ mehr Zellorganellen vor als basal. Basal fallen jedoch Autophagosomen mit heller Matrix und elektronendichter, flockiger oder membranöser Binnenstruktur

auf, sowie ribosomenfreie filamentreiche Areale, die auch in späteren Entwicklungsstadien für die basalmembrannahen Abschnitte der Glia von EM und Neurohypophyse charakteristisch sind. Die länglichen Kerne der Neuroepithelzellen liegen ventrikelfern und weisen feinflockiges, gleichmäßig verteiltes Chromatin sowie 1 - 2 Nucleolen auf. Die Längsachsen der Kerne stehen senkrecht zur Ventrikeloberfläche.

In den Ventrikelseitenwänden fehlen den Neuroepithelzellen die Autophagosomen und ribosomenfreien, filamentreichen Zellabschnitte. Im übrigen gleicht ihr Feinbau dem Neuroepithel des Ventrikelbodens. Die Basalmembran an den Seitenwänden verläuft geradlinig, da die Zellen hier auf gleicher Höhe enden.

Zwischen Rathkescher Tasche und dem Boden des 3. Ventrikels finden sich außer einigen Kollagenfasern keine Strukturen.

13. - 15. Embryonaltag. In dieser Phase treten infolge ungleicher Zellvermehrung deutliche Unterschiede zwischen der Anlage der Eminentia mediana und der Neurohypophyse auf. In ihrer Feinstruktur unterscheiden sich die Zellen beider Gebiete nicht, jedoch wird der Unterschied zwischen dem Neuroepithel des Ventrikelbodens und der Ventrikelseitenwände deutlicher.

Das Neuroepithel der EM wird, ohne wesentlich an Dicke zuzunehmen, mehrreihig und zwar dadurch, daß basal zunehmend Zellen auftreten, die keinen Kontakt zum Ventrikel haben (Abb. 1 b). Die Längsachsen der neugebildeten Zellen liegen häufig parallel zur Ventrikeloberfläche. Unverändert kommen außerdem in der Anlage der EM Zellen vor, die von der Ventrikeloberfläche bis zur Basalmembran reichen. Der basale Teil dieser Zellen besteht aus einem schlanken unverzweigten Fortsatz. Vereinzelt findet man in der EM degenerierende Zellen. Die Anlage der Neurohypophyse zeigt ein kräftiges nach ventral gerichtetes Wachstum und läßt ab 14. ET einen Recessus erkennen.

Cytologisch kommt es in allen Zellen der Anlage der EM und der Neurohypophyse zu einer Abnahme der freien Ribosomen und einer Zunahme aller anderen Zellorganellen. Erhalten bleibt der relativ höhere Organellenbestand in den am Ventrikellumen gelegenen Zellabschnitten (Abb. 2). Basal fällt vor allem eine Vermehrung von Mitochondrien, sowie das Auftreten von multivesikulären Körpern (mvK) auf. In Basalmembrannähe nehmen am 13. und 14. ET die Phagosomen stark zu, die ribosomenfreie Areale werden umfangreicher und zeigen am 15. ET ausgeprägte Filamentstrukturen. Die Kerne runden sich bis zum 15. ET etwas ab. Unter der jetzt häufig gefalteten Kernmembran entsteht ein deutlicher Chromatinsaum. Im medianen Bereich des Ventrikelbodens sind die Kerne in der Regel größer, von geringerer elektronenoptischer Dichte und besitzen ein gleichmäßig verteiltes Chromatin sowie weniger Nucleolen als die Zellkerne der Nachbarschaft. Größere Interzellularspalten sind nicht mehr zu beobachten. Vereinzelt treten desmosomenartige Zellkontakte auf (vgl. Galabov und Schiebler 1978). Ventrikelwärts tragen die Zellen organellenarme Protrusionen mit teilweise vesiculärer Innenstruktur.

Die der Anlage der EM anschließenden Teile der Ventrikelseitenwände werden auch mehrschichtig. Sie fallen durch weite Interzellularspalten auf. Die Zellen sind schmal und palisadenförmig angeordnet. Sie enthalten wenige Zellorganellen, meist Mitochondrien, aber auch viele freie Ribosomen. Die Kerne sind verglichen mit denen der Anlage der EM und Neurohypophyse klein und dunkel; das Kernchromatin ist grobflockig.

Zwischen den Anlagen der Adenohypophyse und der EM erscheinen am 14. ET die ersten Mesenchymzellen, aus denen sich später der Mantelplexus entwickelt.

16. und 17. Embryonaltag. Die Unterschiede zwischen den Anlagen der EM, der Neurohypophyse und den angrenzenden Teilen der Ventrikelseitenwände werden immer deutlicher. Sie betreffen nun auch die Ultrastruktur der Zellen.

In diesen Tagen wird eine Gliederung der EM sichtbar und zwar in Ependym, Subependym und eine relativ schmale zellfreie Schicht an der Basalmembran. Rostral nimmt die zellfreie Schicht - sie besteht aus den Fortsätzen der Ependymzellen und einzelnen oder bündelweise zusammengelagerten Nervenfasern (vgl. Monroe und Paull 1974) - etwa ein Viertel der Dicke der EM ein, caudal ist sie nur andeutungsweise vorhanden. Median bestehen Ependym und Subependym praktisch aus den gleichen Zellen, lateral kommt dagegen ein weiterer Zelltyp vor, vermutlich ein Vorläufer der Oligodendroblasten und Astroblasten, der auch in den angrenzenden Abschnitten der Ventrikelseitenwände zu beobachten ist.

Im Ependym der EM liegen die Zellen senkrecht zur Ventrikeloberfläche und sind bipolar. In den Ventrikel ragen Protrusionen und einzelne Cilien vor. Apikal ist das Cytoplasma relativ reich an reR, Mitochondrien, Mikrotubuli, Dictyosomen und mvK. Erstmalig tritt Glykogen auf. Weiter abgenommen haben die Ribosomen. Die Kerne liegen im oberen Drittel der Zellen; sie sind oval, ihr Chromatin ist homogen und unter der Kernmembran zu einem schmalen Randsaum verdichtet. Die basalwärts der Kerne gelegenen Fortsätze sind schlank, organellenarm und erreichen teilweise die Basalmembran; insgesamt haben die Fortsätze jedoch noch nicht das Aussehen von Tanycytenfortsätzen (vgl. 18. ET - 1. LT). Phagosomen sieht man im Vergleich zum 13. und 14. ET nur noch selten. - Im Subependym sind die Zellen parallel oder senkrecht zum Ventrikelboden orientiert. Größere Fortsätze sind selten. Die Feinstruktur der Subependymzellen insbesondere die der Kerne gleicht der der Ependymzellen - in Basalmembrannähe besitzen beide Formen ribosomen- und organellenfreie Areale. Das Cytoplasma der Subependymzellen ist etwas organellenärmer als das der Ependymzellen (Abb. 3).

Die Zellen der Anlage der Neurohypophyse zeigen im Gegensatz zu denen der EM große, runde bis ovale Kerne; nur selten ist die Kernmembran gefaltet; das Nucleoplasma ist hell und weist gleichmäßig verteilte Chromatinflocken auf; ein Chroma-

tinrandsaum besteht nicht. Im Cytoplasma gleicht der Organellenbestand weitgehend dem der Zellen der EM, Ribosomen sind jedoch in den Zellen der Neurohypophysenanlage seltener (Abb. 4). Zwischen der Anlage der EM und der des Körpers der Neurohypophyse befindet sich die Anlage des Hypophysenstiels. Hier ist - auch später noch - eine Übergangszone auszumachen, in der sowohl Vorläufer der Glia der EM (astrocytäre Tanycyten) als auch der Neurohypophyse (Pituicyten) zu finden sind.

In den lateralen Teilen der EM und in den ventralen Bereichen der Ventrikelseitenwände (später Nucleus arcuatus) taucht erstmals ein Zelltyp auf, der sich sowohl von den Neuroblasten der gleichen Region (Caley und Maxwell 1968 a, b) als auch von den bisher beschriebenen Zellen der EM sowie der Mikroglia (s. u.) unterscheidet. Es handelt sich offenbar - wie aus der weiteren Entwicklung des Nucleus arcuatus abzuleiten ist - um Vorläufer von Oligodendroblasten und Astroblasten. Diese neuen Zellen haben gefaltete Kerne mit dichtem Chromatin und schmalem, kräftigem Randsaum, zahlreiche Polyribosomen sowie Fortsätze mit Mikrotubuli, Mitochondrien, Golgi-Apparat und reR (Abb. 5). Meist liegen diese Zellen in kleinen Nestern zusammen. Median in der EM und im Hypophysenstiel treten diese Zellen 1 - 2 Tage später auf, wobei von rostral nach caudal ihre Zahl abnimmt.

18. ET - 1. LT. In dieser Zeit entwickeln sich die Zellen der Neurohypophyse zu einem eigenen Zelltyp, den Pituicyten. Eine eingehende Beschreibung dieser Entwicklung erfolgte durch Galabov und Schiebler (1978 a) und wird hier nicht wiederholt.

Die Gliederung der EM in verschiedene Schichten und die Differenzierung der Zellen in Tanycyten, astrocytäre Tanycyten, Oligodendroblasten und Astroblasten wird zwischen dem 18. ET und 1. LT immer deutlicher. Unverändert kommen Vorläuferzellen von Oligodendroblasten und Astroblasten vor. Ferner wird aus der schmalen zellfreien Zone des 16. - 17. ET die Ner-

venfaserschicht ("neuronal layer" von Kobayashi et al. 1968). Einzelne Axone erreichen die Basalmembran. Am 18. ET nimmt die Nervenfaserschicht etwa die Hälfte der Dicke der EM ein. Sie verbreitert sich bis zum 1. LT auf etwa zwei Drittel der Dicke (Abb. 6). Die Nervenfaserschicht besteht aus den Fortsätzen der Zellen der Ependymschicht, aus Nervenfasern und enthält auch Zellen. Verglichen mit den Ventrikelseitenwänden kommen in der EM wenig Mitosen vor; sie erscheinen vor allem im Ependym, seltener in der Nervenfaserschicht.

Am 18. ET werden die ersten Tanycyten sichtbar. Sie sind langgestreckt. Apikal sind sie breit und erreichen die Ventrikeloberfläche. Basal bestehen sie aus einem langen schmalen Fortsatz, der unverzweigt durch die spätere Zona interna verläuft und sich in Basalmembrannähe in mehrere Endfüßchen aufteilt, die der Basalmembran aufsitzen. Der apikale Teil enthält den Zellkern, der bald näher an der Ventrikeloberfläche, bald weiter entfernt liegt. Oberhalb des Zellkerns (Abb. 7) befinden sich Mikrotubuli, teils gestapelte, teils unregelmäßig verteilte Cisternen des reR mit ribosomenfreien Abschnitten, dense bodies, mvK und LK. In den schmalen Fortsätzen kommen vereinzelt langgestreckte Mitochondrien, Glykogen, sowie kurze, bruchstückhafte, teilweise spindelförmige Profile von glattem und rauhem eR vor. Letzteres ist in den Endfüßchen zu langen Schleifen oder zu konzentrischen Kreisen angeordnet. Ferner findet man Filamente, zahlreiche Mikrotubuli und vereinzelt freie Ribosomen.

Das Ependym enthält auch fortsatzlose Zellen, deren Kernstruktur und Organellenbestand jedoch denen der Tanycyten entsprechen. Diese Zellen sind offenbar in der Lage sich zu teilen.

Die ersten Vorläuferzellen von astrocytären Tanycyten sind am 19. und 20. ET zu erkennen. Sie liegen überwiegend im Subependym und in der Nervenfaserzone. Im Subependym sind alle Übergangsstufen zwischen jüngeren und reiferen Formen

zu beobachten. In der Nervenfaserzone haben die Vorläuferzellen in der Regel einige kurze, fingerförmige Fortsätze. Ihr Cytoplasma ist relativ ribosomenarm und besitzt wenige Organellen (Mitochondrien, kurze Cisternen von reR, Golgi-Apparat, Mikrotubuli, LK). Die vielgestaltigen Kerne enthalten relativ grobe, gleichmäßig verteilte Chromatinflocken und einen mäßig ausgeprägten Randsaum.

Am 21. ET übertreffen die astrocytären Tanycyten und ihre Vorläufer alle anderen Zellarten der EM an Häufigkeit. Die weiter ausgereiften astrocytären Tanycyten weisen große Variationen auf, z. B. in der Chromatinstruktur, im Organellenbestand, in der Cytoplasmadichte und Fortsatzstruktur. Die Längsachsen dieser Zellen verlaufen meist senkrecht zur Ventrikeloberfläche. Vom Zelleib ziehen 1 oder 2 Fortsätze zur Basalmembran. Besonders perinatal kommen auch bipolare Formen mit einem weiteren Fortsatz in Richtung auf das Ependym vor, wobei jedoch in keinem Fall die Ventrikeloberfläche erreicht wird. Die Feinstruktur der der Basalmembran aufsitzenden Endfüße der astrocytären Tanycyten läßt sich nicht von der der Tanycyten unterscheiden, wenn auch die Fortsätze der astrocytären Tanycyten breiter und organellenreicher sind als die der Tanycyten. Sowohl bei den Tanycyten als auch bei den astrocytären Tanycyten kommen zahlreiche LK - oft mit angelagerten Glykogengranula - und ab dem 20. ET neurogliöse Kontakte vor (Abb. 8, Inset, vgl. Wittkowski 1972).

Unter den astrocytären Tanycyten lassen sich 2 Prägnanztypen unterscheiden. Typ A (Abb. 8) besitzt dunkles, oft scholliges Kernchromatin und elektronenoptisch dichteres Protoplasma als die umliegenden Nervenfasern. Das Cytoplasma enthält kleine, dunkle Mitochondrien, dense bodies, kurze und schmale, oft spindelförmige Cisternen von geR sowie zahlreiche Mikrotubuli. Der Fortsatz ähnelt dem der Tanycyten (Fasertyp der extraependymalen Glia nach Wittkowski 1968). Typ B (Abb. 9) zeigt mehr gleichmäßig verteiltes, mittel- bis grobflokkiges Chromatin. Das Protoplasma ist von gleicher Dichte wie

das der benachbarten Nervenfasern. Die Mitochondrien sind größer und heller, die Mikrotubuli weniger zahlreich. Die Profile des reR erscheinen länger, von gleichmäßiger Weite und an den Enden abgerundet (protoplasmatischer Typ nach Wittkowski 1968). Gemeinsam sind beiden Typen LK, mvK und Glykogen. Gelegentlich sind die Fortsätze der Zellen durch desmosomenähnliche Membrankontakte verbunden. Bei einigen astrocytären Tanycyten, die mit einem langen Fortsatz die Basalmembran erreichten oder synaptoide Kontakte zu Nervenfasern hatten, konnten Mitosen beobachtet werden.

Erstmals am 19. ET - regelmäßig am 22. ET - sind in der EM Oligodendroblasten nachzuweisen (Abb. 10). Sie wurden nach den Beschreibungen von Mori und Leblond (1970) sowie Vaughn und Peters (1971) identifiziert. Die Zellen liegen oft paarweise - infolge einer gerade abgelaufenen Mitose - in der späteren Zona interna der EM. Typisch für die Oligodendroblasten ist grobflockiges, zu dunklen Schollen kondensiertes Chromatin und ribosomenreiches, zunächst noch helles und organellenarmes Cytoplasma. Am 22. ET sind das Perikaryon und die entstehenden Fortsätze bereits mit zahlreichen Organellen ausgestattet; man findet Ribosomen, Mitochondrien, einen Golgi-Apparat mit hellen Vesikeln, reR sowie einzelne Lipoidgranula.

Astroblasten treten zwischen dem 20. ET und 1. LT in den lateralen Gebieten der EM nur ganz vereinzelt, im Nucleus arcuatus häufiger auf. Ihr Zelleib ist klein und hat nur wenige Fortsätze. Auffallend sind die dichten Kerne mit homogenem Chromatin (vgl. Kozik 1976), die zu dieser Zeit bei keiner anderen Zellart der EM gefunden werden. Das Cytoplasma dieser Zellen ist hell und enthält Mitochondrien und Mikrotubuli. Der Golgi-Apparat hat erweiterte Sacculi und Vesikel. Glykogen und freie Ribosomen können fehlen.

In den caudalen Abschnitten der EM (Hypophysenstiel) erscheinen Oligodendroblasten und Astroblasten später als in den rostralen Anteilen.

2. - 7. Lebenstag. Ependym und Subependym werden bis zum Ende dieser Phase auf eine zweischichtige Zellage reduziert; dabei nimmt vor allem die Zahl der Subependymzellen stark ab. Gleichzeitig treten in der Nervenfaserzone immer mehr Zellen auf. Die Perikarya der Tanycyten und der fortsatzlosen Ependymzellen werden zunehmend kubisch und enthalten viele LK, einen ausgedehnten Golgi-Apparat sowie in reicher Zahl die früher genannten (s. 18. ET - 1. LT) Organellen. Die Zellen des Subependyms zeigen, trotz häufig nicht zu erkennender Fortsätze, die typischen Eigenschaften astrocytärer Tanycyten oder ihrer Vorläufer. Mitosen kommen im Ependym nur noch selten vor, finden sich dort jedoch noch am 7. LT; in der Nervenfaserzone sind sie so häufig wie früher zu beobachten.

Im Subependym erscheinen vom 4. - 6. LT die ersten Kapillaren. Am 7. LT beginnen sich die Gefäße des Mantelplexus in die spätere Zona externa vorzuwölben.

Astrocytäre Tanycyten überwiegen in Subependym und Nervenfaserzone zahlenmäßig stark; sie liegen auch in dieser Phase in den beschriebenen zwei Varianten vor. Häufig findet man unter ihnen bipolare, den Tanycyten sehr ähnliche Formen, die dem Typ A entsprechen (vgl. 18. ET - 1. LT, Faserglia nach Wittkowski 1968). Liegt der Kern dieser Zellen im dorsalen Anteil der Nervenfaserzone oder im Subependym, so sind sie nicht immer einwandfrei von den Tanycyten zu trennen. Gegenüber den wenigen Vorläuferzellen und den jungen astrocytären Tanycyten fallen die reiferen Formen durch zahlreiche LK und dichten Organellenbestand auf. Weitere Einzelheiten über die postnatale Entwicklung der astrocytären Tanycyten wurden von Bitsch und Schiebler (1978) beschrieben.

Die Astroblasten nehmen in dieser Zeit rasch an Zahl zu. Sie besitzen meist einen umfangreichen Zelleib, der mit vielen kleinen Fortsätzen ohne Vorzugsrichtung in alle Spalten des umliegenden Gewebes einzudringen scheint (Abb. 11). Verglichen mit der Zeit zuvor, ist vor allem der Golgi-Apparat um-

fangreicher geworden und es kommen zahlreiche Phagosomen vor, die z. T. deutlich erkennbaren Zelldetritus enthalten. Am 6. LT treten bereits typische protoplasmatische Astrocyten auf, wogegen reife Faserastrocyten noch nicht gesehen werden (Bitsch und Schiebler 1978).

Oligodendrocyten mit langen dünnen Fortsätzen, dunklem Cytoplasma und dichtem Organellenbestand (Mitochondrien, Golgi-Apparat, Ribosomen, reR, Mikrotubuli, Lipoidgranula) erscheinen erstmals am 3. LT. Myelinscheidenbildung ist bis zum 7. LT in der EM nicht zu erkennen.

Mikroglia

Bereits am 13. ET kommt in der EM und in den ihr benachbarten Bereichen der Ventrikelseitenwände Mikroglia vor. Sie liegt meist in der Nähe der Basalmembran, die das Nervengewebe gegen das umliegende Mesenchym abgrenzt. In den folgenden Tagen finden sich - mit dem Einwachsen erster Blutgefäße - Mikrogliazellen vor allem perikapillär. Morphologisch gleichen diese Zellen weitgehend den freien Makrophagen des umgebenden Bindegewebes und den supraependymalen Zellen (s. u.) der gleichen Entwicklungsphase. Die Zellen sind groß, von unregelmäßiger Form, haben einen hellen Zellkern und im Cytoplasma gleichmäßig verteilte freie Ribosomen, einen deutlichen Golgi-Apparat, zahlreiche große Mitochondrien mit heller Matrix sowie vereinzelte, teilweise lange Zisternen des reR (Abb. 12). Manchmal treten in großer Zahl helle LK auf. Auffallend sind Phagosomen in allen Größen - mit körniger oder membranöser Innenstruktur - sowie unter dem Plasmalemm liegende Vesikel und kleinere Vacuolen, die auf eine starke Pinocytoseaktivität schließen lassen. Im perikapillären Raum des entstehenden Mantelplexus, wo diese Zellform ebenfalls zu finden ist, konnte am 15. ET eine Zelle beobachtet werden, die die Basalmembran durchbricht und zwischen den Zellfortsätzen der EM in die Hirnanlage hineinreicht. Im Ependym der untersuchten Gebiete, wo pränatal regelmäßig einzelne Zellen oder kleinere Zellverbände untergehen, erscheinen mitunter Mikrogliaformen, die in direkter

Verbindung zum Ventrikellumen stehen.

Bis zum Ende der Embryonalzeit ändert sich das Aussehen der Mikroglia. Der Kern wird dunkler und weist kräftige, randständige Chromatinschollen auf. Im Cytoplasma, das im Laufe der Zeit dichter wird, nehmen die Ribosomen ab, während Golgi-Felder, reR, kleinere Phagosomen und dense bodies häufiger auftreten. Die Mitochondrien werden kleiner und dunkler, das reR besteht oftmals aus sehr langen, unregelmäßig verlaufenden Profilen. Unter der Zellmembran liegen häufiger kleine Vacuolen mit hellem Inhalt. Meist ist ein großer Zellfortsatz vorhanden. Peri- und postnatal sieht man auch Mikroglia mit kleinem Zelleib, dunklem Kern und dichtem Cytoplasma sowie deutlich reduziertem Organellenbestand (Abb. 13). Gelegentlich kommen Mitosen von Mikrogliazellen vor.

Im Subependym der Wände des 3. Ventrikels treten perinatal zahlreiche vacuolisierte, amöboide Zellen auf (Booz und Felsing 1973; Schmitt 1973), die im Bereich des späteren Nucl. arcuatus in zahlreichen Übergangsformen zur oben beschriebenen Mikroglia vorkommen.

Supraependymale Zellen. Am Boden des 3. Ventrikels treten ab 13. ET supraependymale (intraventriculäre) Zellen auf. Zunächst gleichen sie den intramesenchymalen Makrophagen und der jungen Mikroglia. Im Gegensatz zur letzteren besitzen sie jedoch filopodienartige Zellfortsätze (Abb. 14). In der Folgezeit entwickeln sich Chromatin und reR wie bei der Mikroglia, doch wird der Kern größer und heller. Vor allem treten vermehrt Phagosomen, dense bodies, Filopodien und Vacuolen unterschiedlicher Größe auf. Die Zahl der Ribosomen kann stark schwanken. Diese intraventriculären Zellen können perinatal dann - je nach Funktionszustand - den Makrophagen des Subarachnoidalraums (Morse 1972), des Peritoneums (Carr 1973) sowie aktivierten Epiplexuszellen (Carpenter et al. 1970) sehr ähnlich sein. Andererseits finden sich, mit Übergängen, auch Formen mit fehlenden Filopodien und allen Cha-

rakteristika von Mikrogliazellen, so daß sie sich nur aufgrund ihrer supraependymalen Lage von jenen unterscheiden.

Vereinzelt treten prä- und postnatal intraventriculäre Neuroblasten auf.

Als Nebenbefund fielen perinatal im Ependym des 3. Ventrikels in Höhe der Nuclei ventromedialis und dorsomedialis Kapillaren auf, die bis in das Ventrikellumen hineinreichten und deren intraventriculärer Verlauf in Serienschnitten verfolgt werden konnte.

Diskussion

Unsere Untersuchung zeigt, daß sich bei der Ratte die EM bereits während der pränatalen Entwicklung deutlich von den angrenzenden Hirngebieten unterscheidet. Hierzu gehört, daß in der EM die von Keyser (1972) beschriebenen Matrixphasen in abgewandelter Form durchlaufen werden. Es bilden sich Marginal-, Mantel- und Matrixzone nicht in typischer Weise aus; vielmehr treten schon am 13. und 14. ET in allen Zellen der EM deutliche Zeichen einer spezifischen Differenzierung auf. Auch ist im Vergleich zur Nachbarschaft die Zellproliferation während der gesamten Entwicklung der EM gering. Ferner finden sich in der EM zu jedem Zeitpunkt der Entwicklung Zellen, die vom Ventrikel bis zur Basalmembran reichen (Tanycyten und deren Vorläufer); Fink und Smith (1971) sprechen in diesem Zusammenhang von einer neuroepithelialen Struktur der prä- und postnatalen EM.

Auch was den Abschluß der Entwicklung angeht, scheinen in der EM besondere Verhältnisse vorzuliegen. Bitsch und Schiebler (1979) halten die EM bei der Ratte erst am Ende der 3. Lebenswoche für voll ausgereift. Mitro und Schiebler (1972) weisen darauf hin, daß der Ventrikelboden im Bereich der EM zu den Regionen zählt, die praktisch erst beim erwachsenen Tier ihre endgültige Form erreichen, während das Ependym an-

derer Gebiete des Hypothalamus schon zur Zeit der Geburt weitgehend ausdifferenziert ist.

Ohne bisher endgültige Beweise vorlegen zu können, besteht der Eindruck, daß die Induktion zur Entwicklung der EM von der Rathkeschen Tasche ausgeht. Jedenfalls erfolgt die für die EM spezifische Differenzierung nur in den Gebieten der Hirnanlage, die in der Nachbarschaft der Rathkeschen Tasche liegen.

Was den Zeitplan der Entwicklung der EM und Neurohypophyse angeht, so ist festzustellen, daß bereits am 12. ET in dem der Rathkeschen Tasche benachbarten Neuroepithel erste Differenzierungsvorgänge erfolgen. Bis zum 15. ET liegt in diesem Gebiet ein im wesentlichen einheitlicher Zelltyp vor. Die Zellen hier unterscheiden sich durch einen relativ hellen Kern, Organellenreichtum und eine fortgeschrittene Differenzierung von denen der Nachbarschaft. Das Gebiet der zukünftigen Neurohypophyse fällt ab 13. ET durch vermehrte Zellproliferation auf, aber nicht durch andersartige Zellen. Ab 16. ET werden erstmalig in der Anlage der EM Zellen beobachtet, die auch in den angrenzenden Hirngebieten vorkommen. Diese Zellen haben gefaltete Kerne mit dichtem Chromatin, viele Polyribosomen sowie Fortsätze mit verschiedenen Zellorganellen. Wie aus der weiteren Entwicklung abzuleiten ist, handelt es sich bei diesen Zellen um Vorläufer von Oligodendroblasten und Astroblasten. Auffällig ist, daß diese Zellen zunächst nur in den Randgebieten der EM zu sehen sind, in den folgenden Tagen aber auch in der Mitte der EM und schließlich im Hypophysenstiel auftreten. Es entsteht der Eindruck, daß diese Astro- und Oligodendroblastenvorläufer aus der Umgebung in die EM eindringen, zumal im Anfang die Zahl dieser Zellen von lateral nach median sowie nach caudal, zur Anlage des Hypophysenstiels hin, abnimmt. In der Anlage der Neurohypophyse werden diese Zellen nie gefunden. Hinweise darauf, daß Vorläufer von Astrocyten und Oligodendrocyten aus dem Ependym der EM entstehen, haben wir nicht.

Ab 16. ET sind nach unseren Beobachtungen in der EM alle Stammzellen vorhanden, aus denen die dort später nachweisbaren Zellarten hervorgehen. Auch treten am 16. und 17. ET erstmalig Unterschiede zwischen den Zellen der EM und der Anlage der Neurohypophyse auf. Schließlich wird am 16. und 17. ET eine Gliederung der EM in Ependym, Subependym und eine schmale zellfreie Schicht an der Basalmembran sichtbar. In der Folgezeit kommt es sowohl zu einer Differenzierung der verschiedenen Zelltypen als auch zur Weiterentwicklung der Gliederung der EM sowie zur Differenzierung der Neurohypophyse.

Betrachten wir nun die Entwicklung der verschiedenen Zellformen der EM und Neurohypophyse im einzelnen. Tanycyten können erstmals am 18. ET an ihrem typischen schmalen nach basal gerichteten Fortsatz erkannt werden (vgl. Ugrumov 1979), der neben den zahlreichen Mikrotubuli nur wenig Organellen enthält. Ferner fallen die Tanycyten durch Lipoidkörper, neurogliöse Kontakte (ab 20. ET) und durch den Organellenreichtum ihrer Perikarya auf. Ihre Vorläuferzellen - sowie die Tanycyten selbst - erstrecken sich von der Ventrikeloberfläche der EM bis zur Basalmembran; der basale Fortsatz ist vor dem 18. ET breit, unverzweigt und organellenarm. Die Tanycytenvorläufer gleichen in Kernstruktur und Organellenbestand den anderen Zellen in der Anlage der EM, so daß sich nicht mit Sicherheit sagen läßt, welche der Zellen, die am 13. ET von der Ventrikeloberfläche der EM bis zur Basalmembran reichen, sich in Tanycyten differenzieren.

Die astrocytären Tanycyten entstehen ab 18. ET aus den Subependymzellen. Sie wandern unter gleichzeitiger Differenzierung in die Nervenfaserzone ein, in der sie sich mitunter teilen. Möglicherweise können auch junge Tanycyten den Kontakt zum Ventrikel verlieren und als bipolare astrocytäre Tanycyten in der Zona interna auftauchen (Bitsch und Schiebler 1979).

War die Herkunft der astrocytären Tanycyten bisher noch offen (Záborszky und Schiebler 1977; Bitsch und Schiebler 1979), so zeigen die vorliegenden Befunde, daß sich dieser Zelltyp ortsständig in der EM entwickelt und damit in die Tanycytenreihe gehört. Zwischen den frühen Formen der astrocytären Tanycyten und den Astroblasten bestehen deutliche Unterschiede: Die Astroblasten zeigen eine homogene Chromatinstruktur (Kozik 1976) und helles, "zerfließendes" Protoplasma mit regelmäßig verteiltem Glykogen - bei astrocytären Tanycyten liegt Glykogen häufig zusammengeklumpt oder um LK konzentriert im Cytoplasma -, ferner weisen astrocytäre Tanycyten Synapsen, LK und eine Polarität auf, die den Astroblasten fehlt. Nicht abgestritten werden kann, daß der protoplasmatische Typ der jungen astrocytären Tanycyten den Astroblasten recht ähnlich sieht. Eine Verwechslung mit Oligodendroblasten ist dagegen nicht möglich, da sich schon frühe Formen der Oligodendroblasten durch ihre auffallende Chromatinstruktur und ihren Ribosomenreichtum von den astrocytären Tanycyten unterscheiden.

Obgleich nun geklärt ist, daß die astrocytären Tanycyten keine Übergangsform zwischen Tanycyten und Astrocyten darstellen, wie Záborszky und Schiebler (1977) noch annahmen, sondern zur Tanycytenreihe gehören, sollte doch an der Bezeichnung "astrocytäre Tanycyten" festgehalten werden. Die astrocytären Tanycyten bilden zumindest morphologisch eine eigene Zellart mit astrocytenähnlicher Struktur und haben nie Kontakt zur Ventrikeloberfläche. Dahingestellt bleiben muß gegenwärtig noch, ob sie sich funktionell von den Tanycyten unterscheiden.

Nicht zu verwechseln ist die Unterscheidung zwischen Tanycyten und astrocytären Tanycyten in der EM mit der Beobachtung verschiedener Tanycytentypen bei Versilberung im Gehirn neugeborener Ratten (Card und Rafols 1978). Der eine von Card und Rafols beschriebene Tanycytentyp kommt am Boden, der andere mehr dorsal in der Wand des 3. Ventrikels vor.

Das Subependym ist als Ursprungsort der astrocytären Tanycyten anzusehen. Dennoch dürfte diese Schicht keine eigentliche Matrixzone sein; es fehlt ihr die für eine echte Matrix typische Zellproliferation. In dieser Region sind nur ganz selten Teilungsfiguren zu finden. Die Zellen des Subependyms gehen vielmehr durch Mitosen aus dem Ependym hervor. - Die von Bitsch und Schiebler (1979) erwähnten undifferenzierten Zellen des Subependyms dürften Vorläufer astrocytärer Tanycyten sein. Ob sie auch beim ausgewachsenen Tier in dieser Form noch erscheinen, ist nicht bekannt.

Nicht wiedergefunden haben wir in unserem Material die von Záborszky und Schiebler (1977) "nicht einzuordnenden Gliazellen". Es könnte sich um eine Variante der astrocytären Tanycyten (Faserglia) in der reifen EM handeln, worauf auch ihr Gehalt an LK hindeutet.

Die Entwicklung der Pituicyten haben wir in dieser Arbeit nur bis zum 17. Embryonaltag verfolgt. Bis zum 15. Embryonaltag sind die Zellen in der Anlage der Neurohypophyse morphologisch identisch mit den Zellen der Anlage der EM. Danach jedoch durchlaufen sie eine eigene Entwicklung, die von Galabov und Schiebler (1978 a) eingehend beschrieben wurde. Für die vorliegende Untersuchung ist wesentlich, daß die Pituicyten entwicklungsgeschichtlich aus dem gleichen Material hervorgehen wie die Tanycyten und astrocytären Tanycyten. Später gibt es in der Anlage des Hypophysenstiels eine Grenzzone, in der nebeneinander Tanycyten und astrocytäre Tanycyten (als charakteristische Zellen der Eminentia mediana) sowie Pituicyten (Zellen der Neurohypophyse) vorkommen.

Astrocyten und Oligodendrocyten können wir aufgrund unserer Untersuchung nicht als Abkömmlinge des Ependyms der EM betrachten. Sie stammen nach unserer Ansicht vielmehr aus den benachbarten Gebieten, möglicherweise auch aus den lateralen Anteilen der EM. Man findet Oligodendroblasten und Astroblasten erstmals am Ende der Embryonalzeit in der EM - in

größerer Zahl jedoch erst postnatal. Sie dürften auch hier die aus anderen Hirnregionen bekannten Aufgaben erfüllen. Die starke Phagocytoseaktivität der Astroblasten während der ersten Lebenswoche läßt eine Abräumfunktion für diese Zellart annehmen.

Im Hinblick auf die funktionelle Entwicklung der EM seien noch folgende Befunde erwähnt. Die ersten Kapillaren des Mantelplexus bilden sich am 14. und 15. ET zwischen Adenohypophyse und Ventrikelboden (vgl. Fink und Smith 1971). Am 16. ET beginnen die ersten Nervenfasern in die EM einzuwachsen (vgl. Monroe und Paull 1974). In den folgenden Tagen erreichen sie - zunächst noch in geringer Zahl - die Basalmembran des Mantelplexus und bilden am 20. ET erstmals neurogliöse Kontakte mit Tanycyten und astrocytären Tanycyten.

Eine Sonderstellung nehmen Mikroglia und supraependymale Zellen ein. In der Literatur wird die Mikroglia überwiegend als Mesodermabkömmling betrachtet (Rio-Hortega 1932; Mori und Leblond 1969; Barón und Gallego 1972; Carr 1973; Ling 1979), doch finden sich auch Autoren, die eine neuroektodermale Abstammung für wahrscheinlicher halten (z. B. Vaughn und Peters 1971). Unsere Beobachtungen sprechen für die klassische Theorie der mesodermalen Herkunft, jedenfalls in den von uns untersuchten Gebieten der Ratte. Wir konnten nämlich sehen, daß die jungen Mikrogliaformen morphologisch weitgehend den freien Makrophagen in der entstehenden Pia mater gleichen, welche extracerebrale, nach Rio-Hortega (1932) mit der Silbercarbonat-Methode nachweisbare Mikrogliavorläufer sein könnten. Ferner erscheinen deutlich differenzierte Mikrogliazellen pränatal zwischen völlig unreifen Neuroepithelzellen, ohne daß sich Übergangsformen zu diesen erkennen lassen. Schließlich deuten wir ihre basalmembrannahe Lage innerhalb des Nervensystems als Hinweis auf die Einwanderung aus Pia mater und Gefäßbindegewebe (vgl. auch Boya et al. 1979). In einem Fall haben wir eine Zelle beobachtet, die im Bereich der EM Basalmembran und Glia limitans durchbricht. Ähnliches beschreiben Barón und

Gallego (1972) im Cortex der Katze. Mit dieser Beobachtung können wir Vaughn und Peters (1971) entgegentreten, die eine neuroektodermale Abstammung der Mikroglia unter anderem auch deswegen für wahrscheinlich halten, weil diese Zellform pränatal in noch völlig gefäßfreien Hirnregionen auftritt. Daß wir eine Durchwanderung der Basalmembran nur selten beobachtet haben, mag an der Schnelligkeit des Vorgangs liegen; außerdem teilen sich die eingewanderten Mikrogliazellen.

Die reifen, perinatal auftretenden Mikrogliaformen entsprechen den Beschreibungen von Mori und Leblond (1969) sowie Záborszky und Schiebler (1977).

Die Existenz supraependymaler Zellen wurde 1921 von Kolmer (Epiplexuszellen) erstmals erwähnt. Obwohl inzwischen vielfach untersucht (Noack et al. 1972; Leonhardt und Lindenmann 1973; Allen und Low 1973; Coates 1973; Scott et al. 1975), ist die Diskussion um Wesen und Herkunft dieser Zellen noch nicht abgeschlossen. Es handelt sich nach bisherigen Erkenntnissen um eine heterogene Zellgruppe, die im gesamten Ventrikelsystem zu beobachten ist, aus Nervenzellen und Makrophagen besteht und typische regionale Besonderheiten aufweist.

In der Infundibularregion finden sich fast ausschließlich makrophagenartige Formen, was von mehreren Autoren bestätigt wird (Bleier et al. 1975; Scott et al. 1975; Mestres und Breipohl 1976). Da sie im normalen Tier regelmäßig in Erscheinung treten und bereits pränatal vorhanden sind, ist es gerechtfertigt, von einem ortsansässigen Phagocytosesystem zu sprechen, das durch verschiedene, auch physiologische Stimuli (z. B. Zelluntergänge) aktiviert werden kann. So dürften diese intraventriculären Zellen auch während der Hirnentwicklung, die immer mit Zellnekrosen verbunden ist (Schlüter 1973), eine Abräumfunktion besitzen. Eine Erklärung für die Häufung dieser Zellen in der Infundibularregion, wie sie auch von Mestres und Breipohl (1976) beschrieben wird, könnte daher der im Recessus infundibularis häufig auftretende

Zelldetritus sein.

Aufgrund zahlreicher gemeinsamer Merkmale dieser supraependymalen Zellen mit der Mikroglia liegt die Annahme einer Entstehung beider Formen aus einem gemeinsamen mesodermalen Vorläufer nahe. Offen ist allerdings weiterhin die Frage, wie diese Zellen in das Ventrikelsystem gelangen. Bestimmte Übergangsformen lassen an einen Übertritt der Mikroglia in den Ventrikel denken, was durch unsere Beobachtungen an Wahrscheinlichkeit gewinnt (vgl. auch Bleier 1971). Ferner muß auf eine Entstehung aus den Epiplexuszellen (Kolmer 1921; Carpenter et al. 1970; Merker 1972) und den Makrophagen des Subarachnoidalraums (Morse 1972) hingewiesen werden. Möglicherweise wandern diese supraependymalen Zellen mit den von uns im Hypothalamus beobachteten intraependymalen und intraventriculären Kapillaren ein. Einschränkend muß zur letzten Theorie jedoch vermerkt werden, daß diese Kapillaren erst perinatal gefunden werden, intraventriculäre Makrophagen dagegen schon am 13. ET auftreten, d. h. zu einem Zeitpunkt, an dem das Gehirn noch weitgehend gefäßfrei ist.

Abschließend kommen wir aufgrund unserer Untersuchung zu der Feststellung, daß die Glia der EM verschiedener Herkunft ist. Ortständig entwickeln sich die Tanycyten und astrocytären Tanycyten. Aus der Umgebung sind in die EM Astroblasten und Oligodendroblasten eingewandert. Mesenchymaler Herkunft sind die Mikroglia und die supraependymalen Zellen. Schließlich hat unsere Untersuchung ergeben, daß die Pituicyten Abkömmlinge der in der EM ortsständigen Glia sind. Dies bedeutet, daß Pituicyten, Tanycyten und astrocytäre Tanycyten entwicklungsgeschichtlich den gleichen Ursprung haben. Auch beim erwachsenen Tier bestehen zwischen diesen drei Zellarten auffallende Gemeinsamkeiten. Sie besitzen zahlreiche LK, neurogliöse Synapsen (Wittkowski 1967, 1968, 1971) sowie vergleichbare Funktionen im hypothalamo-hypophysären System. Auf die gleichartige Reaktionsweise von Tanycyten und Pituicyten unter verschiedenen experimentellen Bedingungen weisen Léranth und Schiebler (1975) hin.

In diesem Zusammenhang ist auch erwähnenswert, daß bei einer Reihe von niederen Tieren (Rodriguez und La Pointe 1964, Klauberina riversiana; Nayar und Pandalai 1969, Calotes versicolor) die Neurohypophyse, die dort ein sackähnliches Hohlorgan darstellt, lediglich aus Nervenfasern und Ependymzellen aufgebaut ist. Letztere ähneln aufgrund gemeinsamer Merkmale (Fortsätze bis zur Basalmembran, synaptoide Kontakte mit Nervenfasern, Mikrotubuli) den Tanycyten der EM höherer Arten. Daraus läßt sich auf eine phylogenetische Verwandtschaft zwischen Tanycyten der EM und den Zellen der Neurohypophyse schließen: Die Pituicyten der höheren Tiere stellen eine, den veränderten Bedingungen angepaßte, Differenzierungsform des Ventrikelependyms dar (Rodriguez und La Pointe 1969). Es zeigt sich außerdem, daß der von Fink und Smith (1971) erwähnte "primitive", neuroepithelähnliche Aufbau der EM der Säuger auch bei phylogenetischen Frühformen in der Neurohypophyse vorkommt.

A b b i l d u n g e n

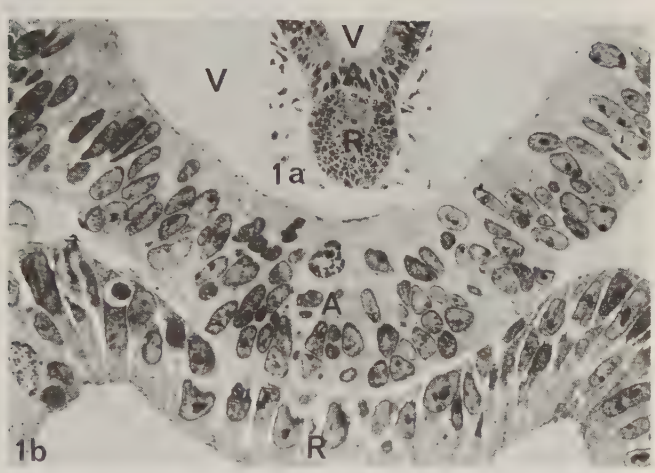


Abb. 1: Übersichtsaufnahme der Anlage der EM.
Semidünnschnitte. Toluidinblau-Borax.
a) Neuroepithel im Bereich der Anlage der EM.
12. Embryonaltag. Vergr. 180fach.
b) Beginnende Differenzierung der Anlage der EM.
13. Embryonaltag. V 3. Ventrikel, A Anlage der EM,
R Rathkesche Tasche. Vergr. 700fach

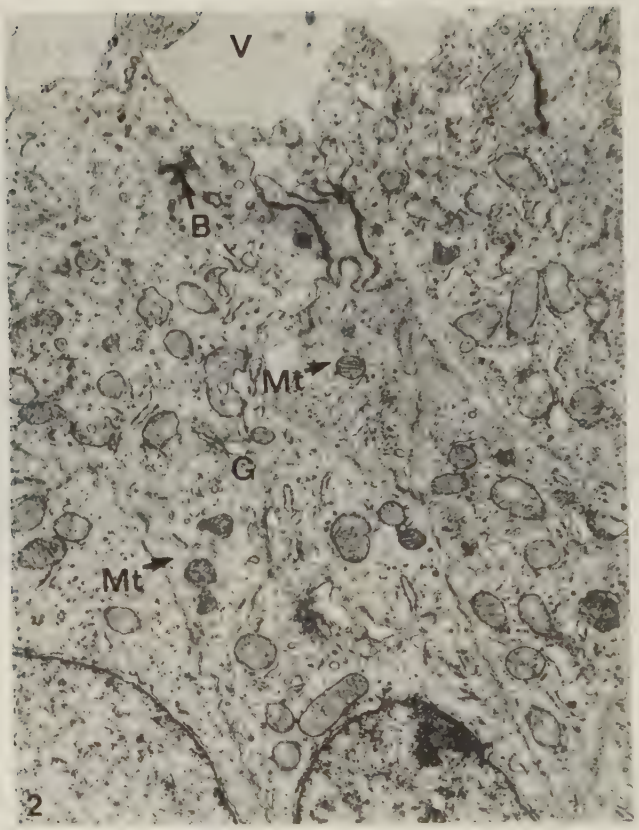


Abb. 2: Ependymzellen der EM. 14. Embryonaltag.
V Ventrikel, B Basalkörperchen einer Cilie,
Mt Mikrotubuli, G Golgi-Apparat, Vergr. 21.000fach

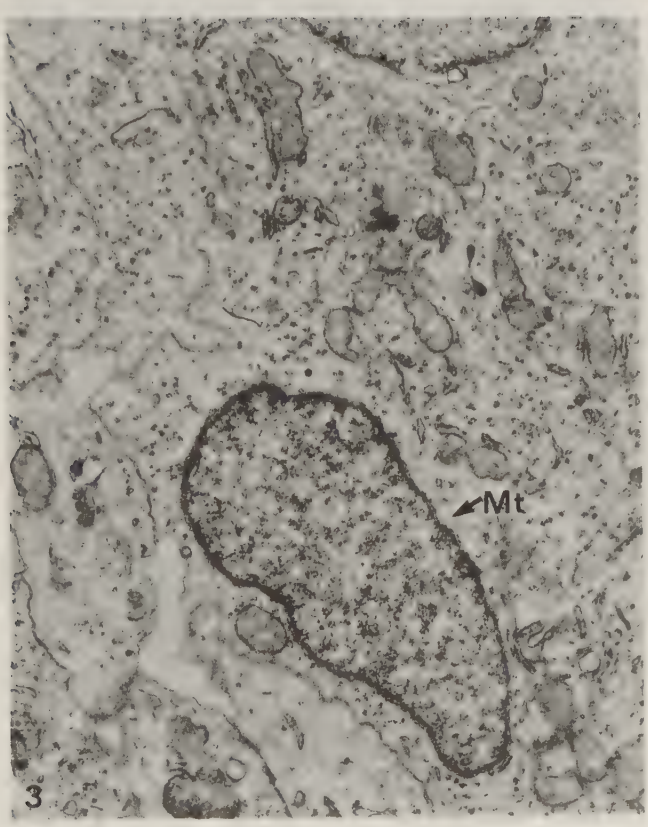


Abb. 3: Subependymzelle der EM. 16. Embryonaltag.
Mt Mikrotubuli. Vergr. 21.000fach

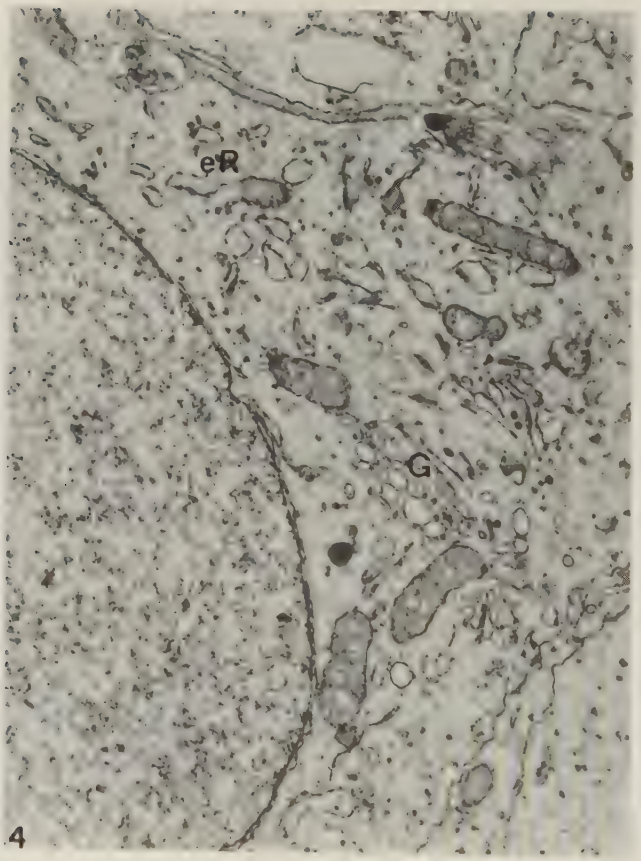


Abb. 4: Zelle in der Neurohypophysenanlage. 16. Embryonaltag. eR endoplasmatisches Reticulum, G Golgi-Apparat. Vergr. 21.000fach

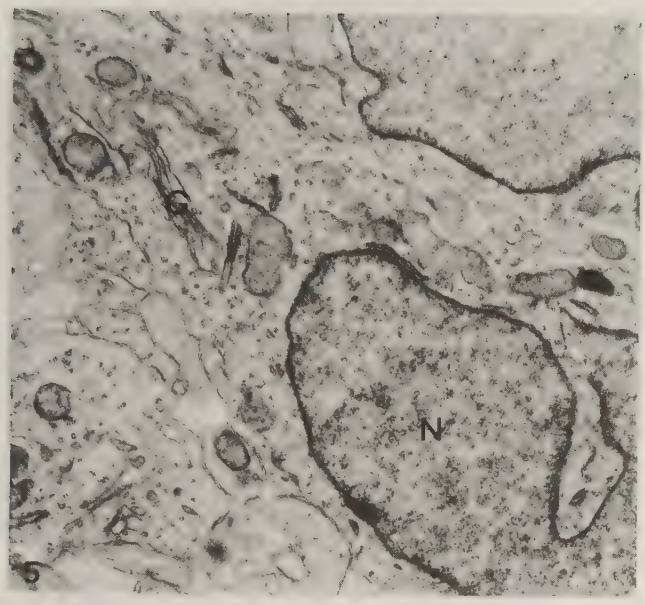


Abb. 5: Vorläuferzelle der Oligodendroblasten und Astroblasten. Übergang EM - Nucleus arcuatus. 16. Embryonaltag. N Nucleus, G Golgi-Apparat. Vergr. 21.000fach

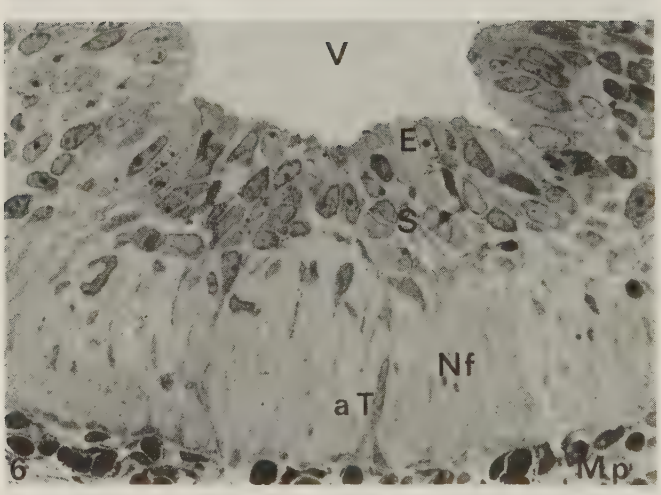


Abb. 6: Übersichtsaufnahme der EM. Einwanderung von astrocytären Tanycyten in die Nervenfaserzone. Semidünnschnitt. Toluidinblau-Borax. 20. Embryonaltag. V 3. Ventrikel, E Ependym, S Subependym, Nf Nervenfaserzone, aT astrocytärer Tanycyt, Mp Mantelplexus. Vergr. 700fach

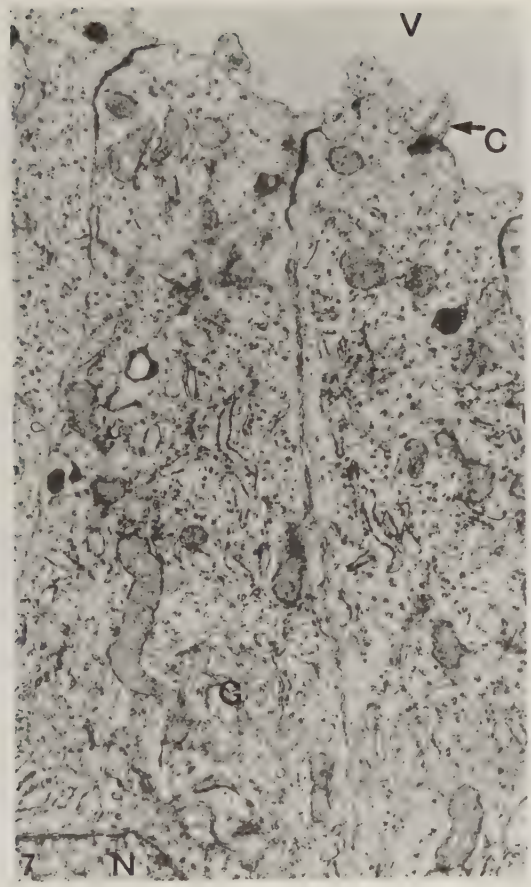


Abb. 7: Ependymausschnitt der Eminentia mediana. Supranucleäre Zellabschnitte von Tanycyten. 18. Embryonaltag.
V 3. Ventrikel, C Cilie, G Golgi-Apparat, N Nucleus. Vergr. 21.000fach

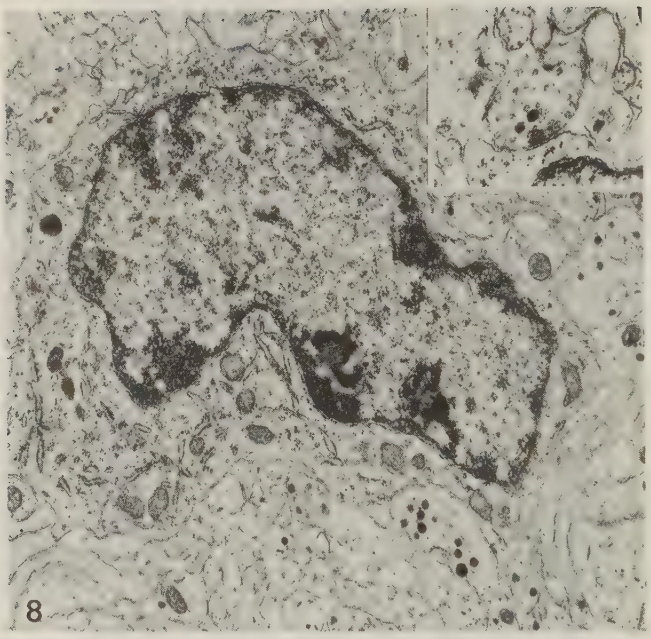


Abb. 8: Astrocytärer Tanycyt (Typ A). Eminentia mediana. 22. Embryonaltag. Inset: neurogliöser Kontakt. 20. Embryonaltag. Vergr. 21.000fach

Abb. 9: Astrocytärer Tanycyt (Typ B). Eminentia mediana. 21. Embryonaltag. Gl Glykogen, Mt Mikrotubuli. Vergr. 24.500fach

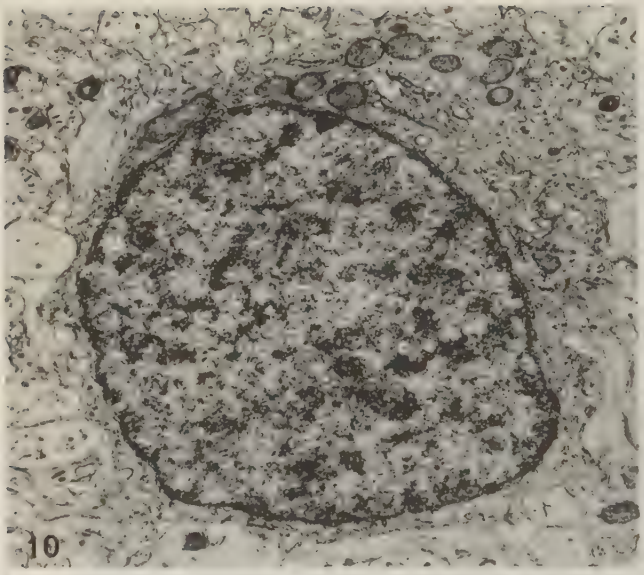


Abb. 10:
Oligodendroblast.
Eminentia mediana.
22. Embryonaltag.
Vergr. 21.000fach

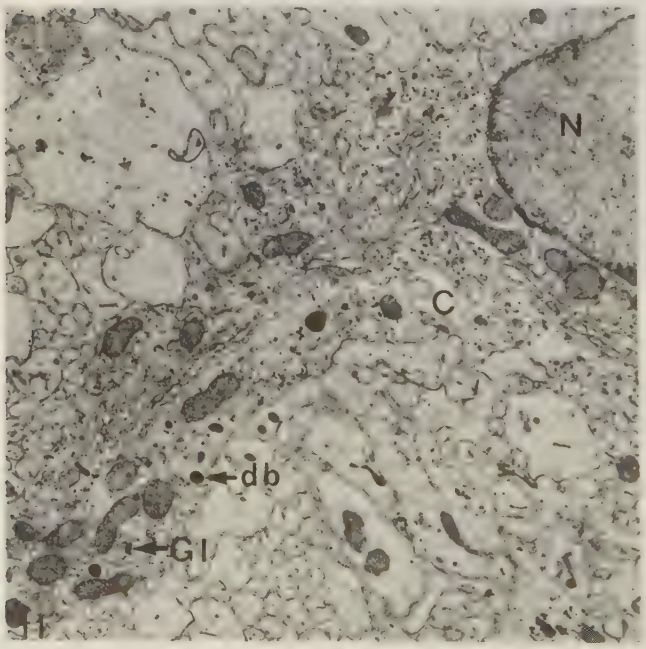
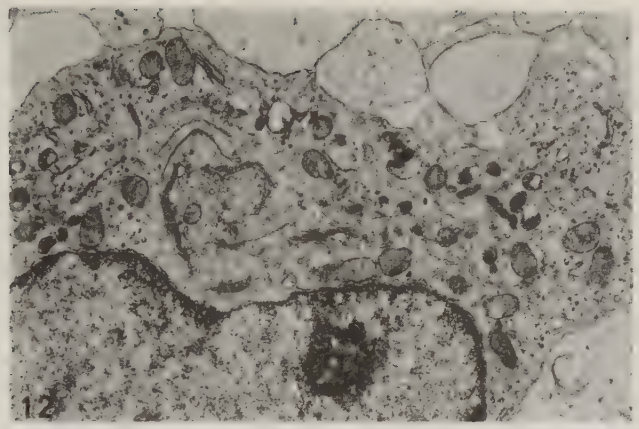


Abb. 11:
Astroblast.
Eminentia mediana.
6. Lebenstag.
C Cilie,
Gl Glykogen,
db dense body,
N Nucleus.
Vergr. 17.500fach



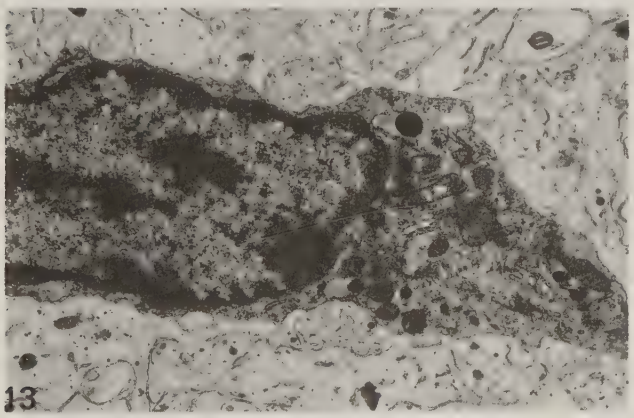


Abb. 12: Junge Mikroglia. Übergang EM - Nucleus arcuatus. 16. Embryonaltag. Vergr. 17.500fach

Abb. 13: Reife Mikroglia. Eminentia mediana. 4. Lebenstag. Vergr. 17.500fach

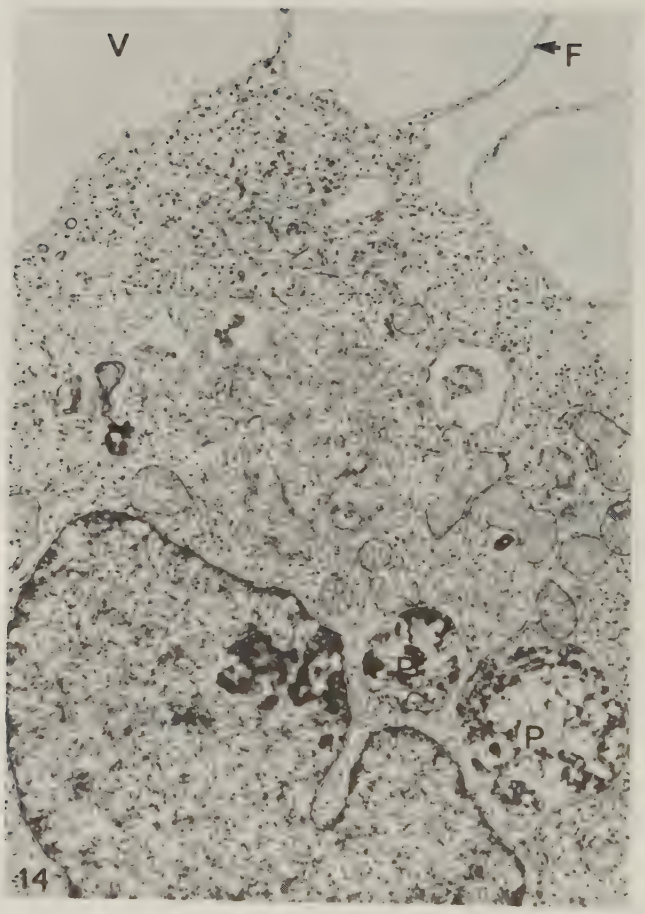


Abb. 14: Junge supraependymale Zelle. Infundibularregion. 14. Embryonaltag. V 3. Ventrikel, F Filopodien, P Phagosomen. Vergr. 21.000fach

Zusammenfassung

Untersucht wurde die Entwicklung der Glia der Eminentia mediana (EM) einschließlich der supraependymalen Zellen vom 12. Embryonaltag (ET) bis zum 7. postnatalen Lebenstag (LT) sowie die der Pituicyten vom 12. - 17. ET. Die Anlage der EM und Neurohypophyse zeigt am 12. ET neuroepithelähnlichen Aufbau. Vom 13. bis zum 15. ET beginnen sich die Zellen beider Regionen unter Ausbildung einer mehrschichtigen Zellage zu differenzieren. Dabei tritt ultrastrukturell in der Anlage der EM und Neurohypophyse nur ein Zelltyp auf, der sich jedoch deutlich von den Zellen des späteren Nucl. arcuatus unterscheidet. Mit Beginn des 16. ET wandern von lateral (aus dem späteren Nucl. arcuatus) Glioblasten der Oligodendrocyten- und Astrocytenreihe in die EM ein. Ferner werden zu diesem Zeitpunkt erste strukturelle Besonderheiten in der Anlage der Neurohypophyse sichtbar, deren Zellen sich in der Folgezeit zu Pituicyten weiterentwickeln. In der EM entstehen ab 18. ET aus der ortsansässigen Glia (Ependym und Subependym) Tanycyten und astrocytäre Tanycyten (Záborszky und Schiebler 1977), wenig später aus den eingewanderten Glioblasten des Nucl. arcuatus Oligodendroblasten und Astroblasten. Die astrocytären Tanycyten gehen aus dem Subependym hervor und treten bereits perinatal in zwei Variationen auf (Protoplasma- und Fasertyp: Wittkowski 1968). Pituicyten, Tanycyten und astrocytäre Tanycyten können aufgrund gemeinsamer Merkmale im prä- und postnatalen Tier als verschiedene Differenzierungsformen der gleichen Zellart betrachtet werden. - Mikroglia und supraependymale Zellen werden ab 12. ET gefunden. Sie ähneln zunächst den pränatalen phagocytierenden Bindegewebszellen und reifen noch im Fetus zur typischen elektronendichten Mikroglia, bzw. zu makrophagenartigen Supraependymzellen. Beide Zellarten dürften mesodermaler Abstammung sein. Die Mikroglia der EM gelangt wahrscheinlich aus dem Mesenchym durch die Basalmembran in das Nervengewebe; die intraventriculären Makrophagen des untersuchten Gebietes können von der Mikroglia, den Epiplexuszellen und den Subarachnoidalmakrophagen abstammen.

Bei Herrn Prof. Dr. Schiebler möchte ich mich recht herzlich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung bei der Durchführung und der Niederschrift dieser Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. Gossrau danke ich für die Hilfe bei der Beschaffung des Tiermaterials und für die Erstellung des Korreferates.

Vielen dank auch an Frau Hack, die durch ihre Tätigkeit im Fotolabor meine Arbeit unterstützte und an Frau Hefner, die mir bei der Anfertigung der histologischen Schnitte eine große Hilfe war.

S c h r i f t t u m

Barón, M., Gallego, A.: The relation of the microglia with the pericytes in the cat cerebral cortex. Z. Zellforsch. 128, 42 - 57 (1972)

Bitsch, P., Schiebler, T. H.: Zur postnatalen Entwicklung der Eminentia mediana der Ratte. Z. mikrosk.-anat. Forsch. 93, 1 - 20 (1979)

Bleier, R.: The relations of ependyma to neurons and capillaries in the hypothalamus. A Golgi-Cox study. J. comp. Neurol. 142, 439 - 463 (1971)

Bleier, R., Albrecht, R., Cruce, J. A. F.: Supraependymal cells of hypothalamic third ventricle: Identification as resident phagocytes of the brain. Science 189, 299 - 301 (1975)

Booz, K. H., Felsing, T.: Über ein transitorisches, perinatales subependymales Zellsystem der weißen Ratte. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 141, 275 - 288 (1973)

Boya, J., Calvo, J., Prado, A.: The origin of microglial cells. J. Anat. 29, 1, 177 - 186 (1979)

Caley, D. W., Maxwell, D. S.: An electron microscopic study of the neuroglia during postnatal development of the rat cerebrum. J. comp. Neurol. 133, 45 - 51 (1968 a)

Caley, D. W., Maxwell, D. S.: An electron microscopic study of neurons during postnatal development of the rat cerebral cortex. J. comp. Neurol. 133, 17 - 26 (1968 b)

Card, J. P., Rafols, J. A.: Tanycytes of the third ventricle of the neonatal rat: A Golgi study. Am. J. Anat. 151, 173 - 190 (1978)

Carpenter, S. J., Mc Carthy, L. E., Borison, H. L.: Electron microscopic study on the epiplexus (Kolmer) cells of the cat choroid plexus. Z. Zellforsch. 110, 471 - 486 (1970)

Carr, I.: The macrophage. A review of ultrastructure and function. London-New York: Academic Press 1973

Coates, P. W.: Supraependymal cells in recesses of the monkey third ventricle. Am. J. Anat. 136, 533 - 539 (1973)

Daikoku, S., Kotsu, T., Hashimoto, M.: Electron microscopic observations on the development of the median eminence in

perinatal rats. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 134, 311 - 327 (1971)

Fink, G., Smith, G. C.: Ultrastructural features of the developing hypothalamo-hypophysial axis in the rat. Z. Zellforsch. 119, 208 - 226 (1971)

Galabov, P., Schiebler, T. H.: The ultrastructure of the developing neural lobe. Cell Tiss. Res. 189, 313 - 329 (1978 a)

Galabov, P., Schiebler, T. H.: On the development of the pituicytes in the neural lobe of the rat. In: Brain-Endocrine Interaction, III. Neural Hormones and Reproduction. 3rd. Int. Symp. Würzburg 1977 (Scott, D. E., Kozlowski, G. P., Weindl, A., eds.). Basel-München-Paris-London-New York-Sydney: S. Karger 1978

Keyser, A.: The development of the diencephalon of the chinese hamster. Acta anat., Suppl. 59 (1972)

Kolmer, W.: Über eine eigenartige Beziehung von Wanderzellen zu den Chorioidalplexus des Gehirns der Wirbeltiere. Anat. Anz. 54, 15 - 19 (1921)

Kobayashi, T., Yamamoto, K., Kaibara, M., Ajika, K.: Electron microscopic observation on the hypothalamo-hypophyseal system in rats. IV. Ultrafine structure of the developing median eminence. Endocrinol. Japon. 15, 337 - 363 (1968)

Kozik, M. B.: The ultrastructure of astroglia of the corpus callosum during ontogenesis. J. Hirnforsch. 17, 277 - 287 (1976)

Langman, J.: Histogenesis of the central nervous system. In: The structure and function of nervous tissue (Bourne, G. H., ed.). New York-London: Academic Press 1968

Leonhardt, H., Lindenmann, B.: Über ein supraependymales Nervenzell-, Axon- und Gliazellsystem. Eine raster- und transmissionselektronenmikroskopische Untersuchung am IV. Ventrikel (Apertura lateralis) des Kaninchengehirns. Z. Zellforsch. 139, 285 - 302 (1973)

Léranth, C., Schiebler, T. H.: Über die Pituicyten und Tanycyten der Ratte. Nova Acta Leopoldina 41 Nr. 217, 55 - 65 (1975)

Ling, E. A.: Transformation of monocytes into amoeboid

microglia and into microglia in the corpus callosum of postnatal rats, as shown by labelling monocytes by carbon particles. J. Anat. 128, 847 - 858 (1979)

Merker, G.: Einige Feinstrukturbefunde an den Plexus chorioidei von Affen. Z. Zellforsch. 134, 565 - 584 (1972)

Mestres, P., Breipohl, W.: Morphology and distribution of supraependymal cells in the third ventricle of the albino rat. Cell Tiss. Res. 168, 303 - 314 (1976)

Mitro, A., Schiebler, T. H.: Über die Entwicklung regionaler Unterschiede im Ependym des 3. Ventrikels der Ratte. Anat. Anz. 132, 1 - 9 (1972)

Monroe, B. G., Paull, W. K.: Ultrastructural changes in the hypothalamus during development and hypothalamic activity: the median eminence. Prog. Brain Res. 41, 185 - 208 (1974)

Mori, S., Leblond, C. P.: Identification of microglia in light and electron microscopy. J. comp. Neurol. 135, 57 - 80 (1969)

Mori, S., Leblond, C. P.: Electron microscopic identification of three classes of oligodendrocytes and a preliminary study of their proliferation activity in the corpus callosum of young rats. J. comp. Neurol. 139, 1 - 30 (1970)

Morse, D. E.: The fine structure of subarachnoid macrophages in the rat. Anat. Rec. 174, 469 - 475 (1972)

Nayar, S., Pandalai, K. R.: Neurohypophysial structure and the problem of neurosecretion in the garden lizard Calotes versicolor. Anat. Anz. 114, 270 - 278 (1964)

Noack, W., Dumitrescu, L., Schweichel, J. U.: Scanning and electron microscopical investigations of the surface structures of the lateral ventricles in the cat. Brain Res. 46, 121 - 129 (1972)

Rio-Hortega, P. del: Microglia. In: Cytology and cellular pathology of the nervous system (Penfield, W., ed.), vol. 2, pp. 483 - 534. New York: Paul B. Hoeber Inc. 1932

Rodriguez, E. M., La Pointe, J.: Histology and ultrastructure of the neural lobe of the lizard, Klauberina riversiana. Z. Zellforsch. 95, 37 - 57 (1969)

Schlüter, G.: Ultrastructural observations on cell necrosis during formation of the neural tube in mouse embryos. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 141, 251 - 264 (1973)

Schmitt, D.: Über glykoproteidhaltige amöboide Zellen im embryonalen Hühnergehirn. Eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung zur Frage der Volumenreserve bei Wachstumsprozessen im Gehirn. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 142, 341 - 358 (1973)

Scott, D. E., Krobisch-Dudley, G., Paull, W. K., Kozlowski, G. P., Ribas, J.: The primate median eminence. I. Correlative scanning-transmission electron microscopy. Cell Tiss. Res. 162, 61 - 73 (1975)

Ugrumov, M. V., Chandrasekhar, K., Borisova, N. A., Mitskevich, M. S.: Light and electron microscopical investigations on the tanycyte differentiation during the perinatal period in the rat. Cell Tiss. Res. 201, 295 - 303 (1979)

Vaughn, J. E., Peters, A.: The morphology and development of neuroglial cells. In: UCLA Forum in Medical Sciences (Pease, D. C., ed.), vol. 14, pp. 103 - 140. University of California Press 1971

Wittkowski, W.: Zur Ultrastruktur der ependymalen Tanycyten und Pituicyten sowie ihre synaptische Verknüpfung in der Neurohypophyse des Meerschweinchens. Acta anat. 67, 338 - 360 (1967)

Wittkowski, W.: Zur funktionellen Morphologie ependymaler und extraependymaler Glia im Rahmen der Neurosekretion. Z. Zellforsch. 86, 111 - 128 (1968)

Wittkowski, W., Bock, R.: Electron microscopical studies of the median eminence following interference with the feedback system anterior pituitary - adrenal cortex. Brain-Endocrine Interaction. Median Eminence: Structure and Function. pp. 171 - 180. Basel: Karger 1972

Wittkowski, W.: Zur Ultrastruktur der Gefäßfortsätze von Ependym- und Gliazellen im Infundibulum der Ratte. Z. Zellforsch. 130, 58 - 69 (1972)

Wittkowski, W.: Functional changes of the neuronal and glial elements at the surface of the external layer of the median eminence. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 143, 255 - 262 (1974)

Záborszky, L., Schiebler, T. H.: On the glia of the median eminence in rats. Z. mikrosk.-anat. Forsch. 92, 781 - 799 (1978)

L e b e n s l a u f

Name:	Hubert Alfred Rützel
Geburtsdatum:	1. Januar 1952
Geburtsort:	Neuhof, Gemeinde Fellen
Staatsbürgerschaft:	deutsch
Konfession:	römisch-katholisch
Eltern:	Anton und Hildegard Rützel, geb. Kraft
Ehegattin:	Maria Rützel, geb. Reinisch, verheiratet seit dem 27. 10. 1978
Schulausbildung:	September 1958 bis August 1966 Volksschule in Rengersbrunn/Fellen September 1966 bis Juni 1973 musisches Gymnasium, Würzburg Abitur im Mai 1973
Hochschulstudium:	Medizinstudium vom WS 1973/74 bis SS 1979 an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Ärztliche Prüfung:	14. November 1979

Hubert Rützel

Druck: Böhler-Verlag 87 Würzburg, Seilerstr. 10-10a